

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number: 10-503750

(43)Date of publication of application: 07.04.1998

(57)Abstract

There is provided a carrier for hydrophobic drugs, and pharmaceutical compositions based thereon, which carrier comprises a digestible oil and a pharmaceutically acceptable surfactant component for dispersing the oil *in vivo* upon administration of the carrier, which comprises a hydrophilic surfactant, said surfactant component being such as not to substantially inhibit the *in vivo* lipolysis of the digestible oil.

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表平10-503750

(43) 公表日 平成10年(1998) 4月7日

(51) Int.Cl. ⁸	識別記号	F I	
A 6 1 K 9/08		A 6 1 K 9/08	W
47/10		47/10	B
47/12		47/12	B
47/14		47/14	B
47/44		47/44	B
		審査請求 未請求	予備審査請求 有 (全 58 頁)
(21) 出願番号	特願平7-523917	(71) 出願人	アール. ビー. シェーラー リミテッ ド
(86) (22) 出願日	平成7年(1995) 3月16日		イギリス国、ウィルトシャー エスエヌ5
(85) 翻訳文提出日	平成8年(1996) 9月17日		8ワイエス、スウィンドン、ブラグロー ブ、フランクランド ロード (番地なし)
(86) 国際出願番号	PCT/GB95/00561	(72) 発明者	レイシー・ジョナサン・アーネスト
(87) 国際公開番号	WO95/24893		イギリス国、スウィンドン エスエヌ3
(87) 国際公開日	平成7年(1995) 9月21日		6エイビー、エルデン、オバーブルック
(31) 優先権主張番号	9405304. 8		47
(32) 優先日	1994年3月16日	(74) 代理人	弁理士 池浦 敏明 (外1名)
(33) 優先権主張国	イギリス (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疎水性薬剤の投与システム

(57) 【要約】

疎水性薬剤のためのキャリアーおよびそれに基づいた医薬組成物が提供される。そのキャリアーは、消化性油と、医薬的に許容される界面活性剤成分とからなっていて、この成分は、親水性界面活性剤からなり、そのキャリアーを投与すると、生体内でその油を拡散し、かつ、その消化性油の生体内での油分解を実質的に抑制しないものである。

【特許請求の範囲】

1. 疎水性薬剤のためのキャリアシステムであって、前記システムが、

(a) 消化性油と、

(b) 前記システムを投与することによって前記油を生体内で拡散

させるための医薬的に許容できる界面活性剤とからなり、前記界面活性剤が親水性界面活性剤成分を含有し、かつ前記消化性油の油分解を実質的に抑制しないも

のであるキャリアシステム。

2. 前記界面活性剤が、

(i) 前記消化性油の生体内での油分解を実質的に抑制する親水性界

面活性剤成分と、

(ii) 前記親水性界面活性剤成分の上記抑制効果を少なくとも実質

的に減少することができる親油性界面活性剤成分とからなる請求の範囲 1

のキャリアシステム。

3. 前記親油性界面活性剤が、脂肪酸および脂肪酸のモノーおよび/もしくは

ジグリセリドから選ばれた1種またはそれ以上の親油性界面活性剤である請求

の範囲 2 のキャリアシステム。

4. 前記親油性界面活性剤が、オレイン酸、モノー/ジグリセリド酸グリセリ

ル界面活性剤およびモノー/ジグリセリド酸/カプリン酸グリセリル界面活性剤か

ら選ばれた1種またはそれ以上である請求の範囲 3 のキャリアシステム。

5. 前記親水性界面活性剤成分が、HLB値が10未満であるところのヒマシ油ま

たは脱水素化ヒマシ油エトキシレートである請求の範囲 2 ないし 4 のいずれか一

項のキャリアシステム。

6. 前記親水性界面活性剤成分がポリオキシエチレン脱水素化ヒマシ油である

請求の範囲 5 のキャリアシステム。

7. 前記システムが、

(a) 10-90重量%、好ましくは25-45重量%の消化性油と、

(b) 10-60重量%、好ましくは30-45重量%の親水性界面活性剤成分と

(c) 5-60重量%、好ましくは20-40重量%の親油性界面活性剤成分と

からなる請求の範囲2ないし6のいずれか一項のキヤリヤーステム。

8. 更に親水性溶媒が含まれている請求の範囲1ないし7のいずれか一項のキ

ヤリヤーステム。

9. 前記親水性溶媒が、上記キヤリヤーステムの重量に対して0.1-20%の割

合で含まれている請求の範囲8のキヤリヤーステム。

10. 前記消化性油の1部または全部が前記親油性界面活性剤によって置換され

ている請求の範囲2ないし9のいずれか一項のキヤリヤーステム。

11. 前記親水性界面活性剤成分が、プロピレングリコールと、カプリン酸なら

びにカプリル酸のグリセロールエステルとのエステル交換生成物である請求の範

囲1のキヤリヤーステム。

12. (a) 疎水性薬剤と、

(b) 前記請求の範囲1ないし11のいずれか一項の薬剤キヤリヤース

テムと

からなる医薬組成物。

13. 前記組成物が、0.1重量%ないし50重量%の前記薬剤と、それに対応する5

0重量%ないし99.9重量%の前記キヤリヤーステムとからなる請求の範囲12

の医薬組成物。

14. 前記疎水性薬剤がプロゲステロンである請求の範囲12または13の医薬

組成物。

15. 前記組成物が液状経口投与量単位の形状である請求の範囲12ないし14

のいずれか一項の医薬組成物。

16. 請求の範囲15に記載の医薬組成物が充填されている硬質もしくは軟質カ

プセル。

17. 消化性油の生体内での油分解を実質的に抑制する親水性界面活性剤を含有

する消化性油に拡散もしくは溶解させた疎水性薬剤からなる医薬組成物から前記

疎水性薬剤の生体内有効率を改良する方法において、

前記組成物に、前記親水性界面活性剤の抑制効果を少なくとも実質的に減少させることができる親油性界面活性剤を添加することからなる方法。

18. 消化性油と親水性界面活性剤とからなる薬剤キャリアシステムにおける前記消化性油の生体内油分解に対する親水性界面活性剤の抑制効果を実質的に減少させるために親油性界面活性剤を使用する方法。

19. 親油性界面活性剤が請求の範囲3または4に記載したものである請求の範囲17または18に記載の方法。

疎水性薬剤の投与システム

本発明は、疎水性薬剤の経口薬剤投与システムに関するものであり、更に詳細には、かかるシステムからの疎水性薬剤の生体内有効率を改善することに関する。

よく知られているように、経口投与される医薬的に活性な成分の多くは水に少ししか溶解しない。この疎水性という性質が、生体内で満足できる生体内有効率を示す薬剤を製剤することをしばしば困難にしている。生体内有効率が低いということは有効な治療ができなかったり、より高い投与量が必要になったり、そして（もしくは）望ましくない副作用を惹起したりすることになる。

長年の間、薬剤製剤技術は進歩して、疎水性薬剤を経口投与するための数多くのシステムが開発された。かかるシステムの多くは油をベースとしており、疎水性薬剤は、時には共溶剤を含有している油に拡散もしくは溶解されている。かかる製剤にとって、油は薬剤の吸収を促進するための重要な成分と思われる。しかしながら、油単独に薬剤を含ませて投与することは、その油が胃腸管の水性環境とよく混ざらないことから有利であるとはいえない。この良く混ざらないことは、胃が空になることを非常に不安定とし、その結果小腸からの薬剤の吸収も不安定になることになる。

従って、油の水性液体への拡散性を増加させるために、オイルベースの医薬薬剤に界面活性剤成分を含有させることは通常の手段である。親油性界面活性剤（つまり、 $HLB < 10$ ）は、油の乳化性を促進することができるが、得られる乳化物は通常、その大きさの点で粗すぎて使用

することができない。親水性界面活性剤（つまり、 $HLB > 10$ ）は、水中油型（ o/w ）乳化物を形成するという点では非常に優れていて、急速にかつ一定して胃から移動し易く、かつ、非常に大きな表面積に関連して、より早くかつより完全な吸収を促進することができる微細で均一な乳化物を作製することができる。しかしながら、親水性界面活性剤それ自体はしばしば、油成分と十分に混ざらなく、良好な均一性を確保することができない。その結果、オイルベースの薬剤製

剤の界面活性剤成分は、通常、親油性と疎水性の界面活性剤との混合物からなっている。

保存性と、患者による使用するための利便性のために、オイルベースの薬剤製剤は一般には硬質カプセルもしくはソフトカプセルに充填されている。

最近の特許文献に記載された疎水性薬剤のオイルベース製剤の例を2、3例示する。

GB-A-2015339には、薬剤が価値ある免疫抑制剤であるサイクロスポリン、その担体が下記の成分からなる医薬組成物が記載されている。

(a)天然もしくは脱水素化植物油トリグリセリドとポリアルキルシリオールとのエステル交換生成物、

(b)エタノールおよび

(c)植物性油。

他方、GB-A-2228198は、サイクロスポリンのエタノールを含有しない薬剤を提供することを目的としており、その明細書には、キャリアシステムが、

(a)脂肪酸トリグリセリド、

(b)グリセロール脂肪酸部分エステルまたはプロピレングリコールもし

しくはシリレートール完全もしくは部分エステルおよび

(c)親水性-親油性比率 (HLB) が少なくとも10であるテンサイド(Tenside)からなる組成物が記載されている。

これらの組成物は、患者の胃腸管中の胆汁酸もしくはその塩の相対的有効性と少なくとも実質的に独立した形態で、サイクロスポリンの吸収を可能にする

とが示唆されている。

サイクロスポリンに対する別のキャリアシステムがGB-A-222770には提案されている。これは、サイクロエアルジオンまたはサイクロエアルジオン・プロピレンセトレート (前濃縮物) の形態を取っていて、これは下記の構成からなっている。

(a)親水性相、

(b)親油性相、例えば中鎖脂肪酸トリグリセリド、および

(c) 界面活性剤。

サイクロスポリンに対する更に別のキヤリヤーステムがGB-A-2257359には提案されている。これは、下記の構成からなっている。

(a) 1, 2-プロピレングリコール、

(b) 混合モノ、ジおよびトリグリセリド、および

(c) 親水性界面活性剤。

W092/10996は、血清コレステロール低下剤であるプロブコール(probuco1)の生体内有効率を改善することに関する。これには、プロブコールを、一般式C_xH_{2x}O₂ (式中、xは4、6、8、10、12、14または16である) で表される脂肪酸のプロピレングリコールエステルに溶解することが提案されている。

最後に、W092/21348には、ベンゾジアゼピン(benzodiazepine)、つまり3R (+)-N-(2, 3-ジヒドロ-1-メチル-2-オキソ-5-フェニル-1H-1, 4-ベンゾジアゼピン-3-イル)-N'-(3-メチルフェニル) ウレアの医

薬薬剤が記載されている。この薬剤には、担体 (キヤリヤー) は、グリセリドとC₈-C₁₀ の鎖長を持つ植物性油脂脂肪酸とのエステル化生成物もしくはポリエーテル生成物から選ばれた医薬的に許容される油と、エチレンオキサイドと共重合されたポリアルコールのオレイン酸もしくはラウリン酸エステルから選ばれた医薬的に許容される界面活性剤から構成されている。

上述した特許明細書は、疎水性薬剤の経口で投与される薬剤に関する特許文献についての包括的な検討をするように意図されたものではない。しかしながら、それらは、現在の製剤技術の重要な特長を例示するのには役に立つものである。

つまり、それらに示されていることは、大かれ少なかれ経験的ではあるが、各疎水性薬剤について別個のキヤリヤーステムを開発することが一般的に必要であるということである。つまり、広い範囲の異なる疎水性薬剤に適している単一の薬剤キヤリヤーステムは現在のところ存在していない。各疎水性薬剤に対して別個のキヤリヤーステムを工夫することは、勿論、時間がかりかつ費用も掛かるものである。

その上、疎水性薬剤に対して開発された現在の薬剤キヤリヤーステムはしば

し、生体内有効率を所望するレベルまで達成することができない。したがって、多くの疎水性薬剤に対しては、その薬剤の胃腸管中での生体内有効率を増加するためのキャリアシステムを開発する必要性が残っている。

多くの疎水性薬剤が食物と一緒に投与された場合には、その薬剤の生体内有効率が改善されることは長い間の観察で判明している。従って、患者はしばしば薬剤を食事時に服用することが指示される。この観察を説明する多くの原理が開示され、これらは次のようなものである。つま

り、

(a) 胃の中が空になるのを遅らせて、薬剤が小腸に達する前にできるだけ多くの薬剤を溶解させるか、もしくは小腸中の特定の吸収部位での滞留時間をより長くさせること、

(b) 薬剤を食物（例えば高脂肪食）に直接反応させるかまたは溶解させ

ること、

(c) 肝臓中の血流を食物関連で増加させて、初回パス代謝を減少させる

こと、および

(d) 胃腸の分泌（例えば胆汁酸）を増加させて、薬剤の溶解性を改善すること。

しかしながら、いずれの特定の薬剤について明確な機構を同定することは通常不可能であり、改善された製剤システムを工夫するために利用することができる一般的に適用できる原理は今まで開発されていない。

本発明者らは、胃腸管における疎水性薬剤の溶解に影響する要因を詳しく調査して、その結果、疎水性薬剤の現存する配合物に比べて、多くの場合に生体内有効率を増強することができる、疎水性薬剤のためのキャリアシステムを開発することができた。

更に、本発明者らが開発したキャリアシステムは、広範囲の異なる疎水性薬剤に対して一般的に適していることが判明した。それによって、研究努力と費用をこれまで通常要していたのに比べて相当軽減して、個々の疎水性薬剤について満足のいく製剤を提供することができるよう展望が開けた。

本発明は下記の3つの重要な発見に基づいている。つまり、

(i) 胃腸管中での脂肪油の自然油分解が油と共に投与された疎水性薬剤

の溶解性を増加させること。本発明者らは、この所見を説明でき

ると思われる機構を明らかにした。

(ii) 疎水性薬剤のオイルベース製剤に従来慣用されている親水性界面活

性剤の全てではないが、それらの大部分によって、上記の有用な油分解が、完全

に防止されるわけではないが、実際に遅延されること、および

(iii) 従来の親水性界面活性剤がこの油分解抑制効果が、親油性界面活

性剤を適切に選択して共用することにより少なくとも実質的に排除することがで

きること。

経口投与できるオイルベースの薬剤の製剤に慣用されている親水性界面活性剤

が油分解プロセスおよび生体内での薬剤吸収を実際に緩和させることができる

という知見は、疎水性薬剤のためのキャリアシステムで所望のレベルの生体内有

効率を得るためにこれまで経験した困難の多くを説明することができる。いずれ

の場合にも、本発明者らが行った発見によって、本発明者らは疎水性薬剤のため

の改善されたキャリアシステムを開発することができた。

本発明者らはまた、市販されている薬剤製剤に通常は使用されてなく、油の生

体内での油分解を実質的には遅延させない、1群の親水性界面活性剤を発見した

。

つまり、本発明の最も広い態様では、疎水性薬剤のためのキャリアシステム

を提供することであり、該キャリアシステムは次ぎの構成からなっている。つ

まり、

(a) 消化性油および

(b) キャリヤシステムを投与した際に生体内で油を拡散するための

医薬的に許容できる界面活性剤であって、親水性界面活性剤部分からなり、かつ

、該消化性油の油分解を実質的には抑制しないような

もの。

本発明はまた、医薬組成物を提供するものであって、該組成物は下記の成分からなっている。つまり、

(a) 疎水性薬剤および

(b) 本発明に係る薬剤キャリアシステム。

前述したように、薬剤製剤技術において使用される親水性界面活性剤の大部分は消化性油成分の分解を抑制する。したがって、これらの場合には、親水性界面活性剤の抑制効果を実質的に減少する親油性界面活性剤を使用しなければならい。

従って、本発明は、好ましい態様においては、下記の構成からなる疎水性薬剤のためのキャリアシステムを提供するものである。つまり、

(a) 消化性油、

(b) キャリヤシステムを投与した際に生体内で油を拡散するための

医薬的に許容できる界面活性剤であって、上記界面活性剤は、

(i) その親水性界面活性剤部分が、上記消化性油の生体内での分解を

実質的に抑制するものであり、そして、

(ii) その親油性界面活性剤部分が、上記親水性界面活性剤部分の前述

した抑制効果を少なくとも実質的に減少させることができるものからなっている。

親油性界面活性剤がそれ自体消化性油であるかまたは油分解性生成物の原料として使用される場合には、好ましい態様としてのキャリアシステムの変形として、消化性油を別個に使用しなくとも、または少なくとも消化性油成分の濃度を低減することができる。

更にまた、本発明は、上記薬剤が上記消化性油の生体内での油分解を実質的に抑制する親水性界面活性剤を含有する消化性油に拡散もしくは

溶解された医薬組成物から、疎水性薬剤の生体内での生体内有効率を改善する方法を提供する。その方法は、上記組成物に、上記親水性界面活性剤の上記抑制効果を少なくとも実質的に軽減することができる親油性界面活性剤を添加することからなる。

その上更に、本発明は、消化性油と親水性界面活性剤とからなる薬剤キヤリヤ一システムにおいて、親水性界面活性剤が消化性油の生体内の油分解に対して及ぼす抑制効果を実質的に減少させるために親油性界面活性剤を使用することに

も関している。

既に示したように、本発明の好ましい態様の重要な特長は、該当するキヤリヤ一システムにおいて、親水性界面活性剤成分の油分解抑制効果を少なくとも実質的に排除することができるところの親油性界面活性剤（つまり、HLB値が10未満の界面活性剤）の選択である。いずれの親油性界面活性剤がこの目的に適しているかどうかは、後述する試験方法に従って生体外試験によって決めることができる。

本発明者らは、薬剤キヤリヤ一システムに通常使用されている親油性界面活性剤の多くが有効でなく、親水性界面活性剤の油分解抑制性質を満足のいく程度に排除できないことを見出している。しかしながら、本発明の目的に使用することができる親油性界面活性剤の例は下記の通りである。つまり、

1. 脂肪酸、例えば、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ステアリン酸、ミリスチン酸、ラウリン酸、パルミチン酸、カプリン酸、カプリル酸。そのうち、オレイン酸が好ましい。

2. 脂肪酸のモノおよび/もしくはジエーグリセリド、例えば、

インビートル(Imwitor)988 (モノ-/ジ-カプリル酸グリセリル)

インビートル(Imwitor)742 (モノ-/ジ-カプリル酸/カプリン酸グリセリル)

リセリル)

インビートル(Imwitor)308 (モノ-カプリル酸グリセリル)

インビートル(Imwitor)191 (モノ-/ジ-ステアリン酸グリセリル)

ソフチゲン(Softigen)701 (モノ-/ジ-リシノール酸グリセリル)

カプムル(Capmul)MCM (カプリル酸/カプリン酸グリセリル)

カプムル(Capmul)GMO (モノ-オレイン酸グリセリル)

カプムル(Capmul)GDL (ジラウリン酸グリセリル)

メーシン(Maisine) (モノ-オレイン酸グリセリル)

ベセオール(Peccol) (モノ-オレイン酸グリセリル)
 ミベロール(Myverol)18-92 (ひまわり油からの蒸留モノグリセリド)
 ミベロール(Myverol)18-02 (脱水素化された大豆油からの蒸留モノグリセリド)
 この群の親油性界面活性剤のうちで好ましいものは、カプリル酸/カプリン酸の部分グリセリド、例えば、イソビトール(Imwitor)988やイソビトール(Imwitor)742である。

3. 脂肪酸のモノ-ジ-グリセリドの酢酸、コハク酸、乳酸、クエン酸および/もしくは酒石酸エステル、例えば、

マイバセット(Myvacet) 9-45 (蒸留アセチル化モノグリセリド)
 ミグリオール(Miglyol) 829 (カプリル酸/カプリン酸ジグリセリルサクシネート)

マイベロール(Myverol) S MG (モノ-ジ-サクシニル化モノグリセリド)

イソビトール(Imwitor) 370 (グリセリルアセチル化モノグリセリド)
 イソビトール(Imwitor) 375 (グリセリルモノアセチル化モノグリセリド)

クロダテム(Crodatem)T22 (モノグリセリドのジアセチル酒石酸エステル)
 この群の内では好ましい界面活性剤はマイバセット(Myvacet)9-45である。

4. 脂肪酸のジ-トリ-テトラ-ペンタ-ヘキサ-ヘプタ-オクタ-ノナ-デカ-ステア-リノール酸のモノ-ジ-グリセリド、例えば、

ミルピル(Mirpyl) (ジ-トリ-テトラ-ペンタ-ヘキサ-ステア-リノール酸)
 カプテックス(Captex)200 (ジ-トリ-テトラ-ペンタ-ヘキサ-ステア-リノール酸)
 ミグリオール(Miglyol)840 (ジ-トリ-テトラ-ペンタ-ヘキサ-ステア-リノール酸)

カプリオール(Miglyol)840 (ジ-トリ-テトラ-ペンタ-ヘキサ-ステア-リノール酸)

ネオビー(Neobee)M-20 (プロピレングリコールジカプリレート/ジ-カプリート)

この群の内では好ましい界面活性剤はネオビー(Neobee)M-20である。

5. 脂肪酸のポリグリセロールエステル、例えば、

トリロール・オレイク(Plurol oleique) (オレイン酸ポリグリセリル)

カプロール(Caprol) E T (混合脂肪酸ポリグリセリル)

ドリュウボール(Drewpol)10.10.10 (オレイン酸ポリグリセリ

ル)

この群の内では好ましい界面活性剤はトリロール・オレイクである。

6. ビマシ油エトキシレート(低エトキシレート含量、HLB<10)、例えば

エトカス(Etocas) 5 (1モルのビマシ油を5モルのエチレンオキサイドで

反応させた)

サンドキレート(Sandoxylate) 5 (1モルのビマシ油を5モルのエチレ

ンオキサイドで反応させた)

7. 酸およびエステルエトキシレート(エチレンオキサイドを脂肪酸もしくは脂

肪酸のグリセロールエステルで反応させて生成、HLB<10)、例えば、

クロデット(Crodet) 04 (ポリオキシエチレン(4)ラウリン酸)

シトロール(Cithrol) 2MS (ポリオキシエチレン(2)ステアリン酸)

マルロゾル(Marlosol) 183 (ポリオキシエチレン(3)ステアリン酸)

マルロウエット(Marlowet) G12D0 (グリセロール12EOジオレート

)

8. 脂肪酸のソルビタスナル、例えば、

スパン(Span) 20 (ソルビタスモノラレート)

カリル(Cril) 1 (ソルビタスモノラレート)

カリル(Cril) 4 (ソルビタスモノレート)。

商標「インベトール(Imvitor)」、「ミグリオール(Miglyol)」および「マルロ

ゾル(Marlosol)」の界面活性剤は、イギリス王国ミルトン・ケインズに所在するハ

ル社から入手することができる。

商標「カプムル(Capmul)」、「カプテックス(Captex)および「カプロール(Caprol)」の界面活性剤は、スエーデン国カールスハムンに所在するカールスハムン社から入手することができる。

商標「メーシン(Maisine)」、「ペセオール(Peceol)」、「ラウログリコール(Lauroglycol)」、「ミルピル(Mirpyl)および「アルロール・オレイク(Plurol oleique)」の界面活性剤は、フランス国セテス、センプリーヌに所在するガチノオス社から入手することができる。

商標「マイベロール(Myverol)および「マイバセット(Myvacet)」の界面活性剤は、アメリカ国テネシーに所在するイーストマン・ケミカル・プロダクツ社から入手することができる。

商標「クロダテム(Crodatem)」、「エトカス(Etocas)」、「クロテット(Crodet)」、「シトロール(Cithrol)および「クリル(Cril)」の界面活性剤は、イギリス国ノーアムバーサイドに所在するクローダ・ケミカルズ社から入手することができる。

商標「ネオビー(Neobee)および「ドリュエール(Drepol)」の界面活性剤は、フランス国ベレッツに所在するヌパペンユーロップ社から入手することができる。

商標「スパン(Span)20」の界面活性剤は、イギリス国クリーブランドに所在するアイシーアイ・サーファクタンツ社から入手することができる。

商標「サンドキレート(Sandoxylate)5」の界面活性剤は、イギリス国リーヌに所在するサンボ・ケミカルズ社から入手することができる。

上記に例示した適当な親油性界面活性剤の群の内、脂肪酸（つまり、上記の第1群）か、脂肪酸のモノ-および/もしくはジ-グリセリド（つまり、上記第2

群)のいずれかを使用するのが好ましい。

更にまた、上記第1群から第5群の界面活性剤は、本発明における消化性油と

して作用するか、または油分解性生成物の源として作用することが可能である。

適切な親油性界面活性剤の混合物、例えば、上記に例示したようなものの混合

物は、必要に応じて使用することができ、ある場合には有利であることが判明し

ている。例えば、Imwitor 988界面活性剤とMaisine界面活性剤との混合物ならび

にオレイン酸とMaisine界面活性剤との混合物はある種の配合物においては特に

有用であることが分かっている。

なお、上記に例示した親油性界面活性剤の全てが常に、親水性界面活性剤成分

の油分解抑制効果を実質的に軽減することができるというわけではないことは十

分に認識しておくべきである。下記に例として示すような、その抑制効果が特に

強い場合には、これらの親油性界面活性剤のいくつかはその抑制効果を十分に

打ち消すことができる。しかしながら、本明細書で後述する生体外試験では、

問題となる薬剤キヤリヤーシステムのためのあらゆる親油性界面活性剤が適当で

あるかどうかを容易に評価することができる。

われわれの試験で本目的のためには余り適当でないことが見出されたよく知ら

れた医薬的に許容できる親油性界面活性剤のいくつかの例を下記に示す。

1. 天然または脱水素化植物性油トリグリセリドとポリアルキルシロポリオール

とのエステル交換生成物 (HLB < 10)、例えば、

ラブラファイル(Labrafil) M1944CS (ポリオキシエチル化ア

プリコック核油)

ラブラファイル(Labrafil) M2125CS (ポリオキシエチル化トウモロコ

シ油)

ゲルシール(Gelucire) 37/06 (ポリオキシエチル化脱水素化油)

2. アルコールエチオキシレート (HLB < 10)、例えば、

ボルボ(Volpo) N3 (ポリオキシエチル化(3)オレイルエーテル)

ブライジュ(Brij) 93 (ポリオキシエチル化(2)オレイルエーテル)

マルロウエット(Marlowet) LA4 (ポリオキシエチル化(4)ラウリルエ

ーナル)

3. ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体およびプロック共重合体 (HLB < 10)、例えば、

シネペロニツク(Synperonic)PE 142 (HLB = 8)

シネペロニツク(Synperonic)PE 161 (HLB = 3)

「ラブラファイル(Labrafil)」、 「ゲルシール(Gelucire)」、 「ボルボ(Volpo)」、 「ブライジユ(Brij)」、 「マルロウエツト(Marlowet)」および「シネペロニツク(Synperonic)」は商標である。

いずれの医薬的に許容される親水性界面活性剤 (つまり、HLB値が10より大きい) は本発明に使用することができる。それらの例をいくつか下記に示す。

1. リン脂質、特にレシチン、好ましくは大豆レシチン。

2. ポリオキシエチレンポリビタン脂肪酸誘導体、例えば、

ツイーン(Tween) 20 (ポリオキシエチレン (20) モノラウレ

ート)

ツイーン(Tween) 80 (ポリオキシエチレン (20) モノオレエート)

クリレット(Crilliet) 4 (ポリオキシエチレン (20) モノオレエート)

モンタノツクス(Montanox) 40 (ポリオキシエチレン (20) モノパルミ

チート)

ツイーン(Tween) 80が好ましい。

3. ヒマシ油もしくは脱水素化ヒマシ油エトキシレート (HLB > 10)、例えば

クレモフォール (Cremophor) EL (ポリオキシエチレン (35) ヒマシ油

)

クレモフォール (Cremophor) RH40 (ポリオキシエチレン (40) 脱水素

化ヒマシ油)

エトカス(Etocas) 40 (ポリオキシエチレン (40) ヒマシ油)

ニッコール(Nikko1)HC0-60 (ポリオキシエチレン(60)脱水素化ヒマシ油)

クレモフォール (Cremophor) RH40が好ましい。

4. 脂肪酸エトキシレート (HLB > 1.0)、例えば、
 マイルジ(Myl)45 (ポリオキシエチレン(8)ステアレート)
 タガット(Tagat)L (ポリオキシエチレン(3.0)モノラウレート)
 マルロゾル(Marlosol)1820 (ポリオキシエチレン(2.0)ステアレート)
 マルロゾル(Marlosol)OL15 (ポリオキシエチレン(1.5)オレエート)

5. アルコールエトキシレート (HLB > 1.0)、例えば、
 マイルジ(Myl)45が好ましい。

6. ポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレン共重合体およびブロック共重合体 (HLB > 1.0)、例えば、
 シンペロニック(Synperonic) PE L44 (HLB = 16)
 シンペロニック(Synperonic) F127 (HLB = 22)
 7. アニオン性界面活性剤、例えば、
 ラウリル硫酸ナトリウム
 オレイン酸ナトリウム
 ジオクチルアルコールコハク酸ナトリウム

8. アルキルフェノール界面活性剤 (HLB > 1.0)、例えば、
 トリトン(Triton)N-101 (ポリオキシエチレン(9-10)ノニルフェノール)
 シンペロニック(Synperonic)NP9 (ポリオキシエチレン(9)ノニルフェノール)

最も好ましい親水性界面活性剤はクレモフォール(Cremophor)RH40である。

商標「ツイーン(Tween)」、「マイルジ(Myrij)」、「ブライジ(Brij)」および「シンペロニック(Synperonic)」界面活性剤は、イギリス国クリーブランドに所在するアイシーアイ・サーフテクノロジーズ社から入手することができる。

商標「クリレット(Crillet)」、「エトカス(Etocas)」および「ボルボ(Volpo)」界面活性剤は、イギリス国ノーアムハムバースに所在するクロード・ケミカルズ社から入手することができる。

商標「モンタノックス(Montanox)」界面活性剤は、フランス国パリ所在のSEPPIC社から入手することができる。

商標「クレモフォール(Cremophor)」界面活性剤は、イギリス国チェーサー、チェドル・ヒューム所在のBASF社から入手することができる。

商標「ニッコール(Nikkol)HC0-60」界面活性剤は、日本国東京所在のニッコー化学会社から入手することができる。

商標「マルロゾル(Marlosol)」および「マルロウエット(Marlowet)」界面活性剤は、イギリス国ミルトン・ケインズに所在するハル社から入手することができる。

商標「タガット(Tagat)L」界面活性剤は、イギリス国ルイスリップ所在のTAGATグループ社から入手することができる。

商標「トリトン(Triton)N-101」界面活性剤は、イギリス国クロブソン所在のローム・アソッド・ハース(UK)社から入手することができる。

更に、これらの混合物も使用することができる。

前述したように、1群の親水性界面活性剤、つまり、ポリオキシエチレングリコールとカプリン酸ならびにカプリル酸のグリセロールエステルとのエステル交換生成物が、消化性油の生体内油分解を実質的には抑

制しないことを、驚いたことに見出した。したがって、この群の親水性界面活性剤を使用すれば、親油性界面活性剤成分を全く含有させる必要がない。しかし、親油性界面活性剤が望まれた場合でも、従来の配合物の場合と同じように、つまり、油分解機構に対する効果については関係なく選択することもできる。

言い換えると、本発明の更なる態様においては、本発明は、下記の構成からな

るキヤリヤーステムを提供するものである。つまり、そのキヤリヤーステムは、

(a) 消化性油と、

(b) 親水性界面活性剤としての、ポリオキシエチレングリコールとカ

プリン酸および／またはカプリル酸のグリセロールエステルとのエステル交換生

成物と、

(c) 必要に応じて使用される親油性界面活性剤とからなっている。

本発明のこの態様において使用することができる親水性界面活性剤の例として

は、例えば、次ぎのようなものが例として挙げられる。

ラブラゾール(Labrasol) (カプリル酸／カプリン酸グリセリルおよびカプリ

ル酸／カプリン酸PEG-8)

ソフチゲン(Softigen) 767 (PEG-8カプリル酸／カプリン酸グリセリド

)

ラブラゾール(Labrasol)が好ましい。これはフランス所在のガチノオ社から入

手することができる。ソフチゲン(Softigen) 767はイギリス国ケイネス所在の

ハイル社から入手することができる。

この群のその他の親水性界面活性剤が本発明に適しているかどうかは、後述す

る生体外試験で容易に決めることができる。

本薬剤キヤリヤーステムの必須成分は消化性油である。本明細書において「

消化性油」という用語は、通常の生理条件下での生体内での膵臓リパーゼの存在

下での脱エステル化を受けることができる油を意味している。本発明における消

化性油は、疎水性薬剤に対するベースキヤリヤーステムを提供する機能として作用する

ばかりでなく、またかつ本発明にとって特有であるが、油分解性生成物の生体内

での源としても作用して、それによって疎水性薬剤の生体内での吸収を促進

している。

ヒトが消費しても安全でありかつ容易に消化されることが知られているところ

の、本発明に使用される好ましい消化性油は、中鎖(C_8-C_{12})または長鎖($C_{14}-C_{22}$)の脂肪酸と、低分子量(C_6 まで)のモノ-、ジ-もしくはポリ水

酸基含有アルコールとの完全もしくは部分エステルである。そのうち、中鎖(C⁸-C¹²) トリグリセリドおよびまたは長鎖(C¹⁴-C²²) トリーおよびジ-グリセリドの混合物を使用するのが特に好ましい。これらの混合物には、モノ-グリセリドも含有されていてもよい。本発明に使用される好ましい消化性油の例としては、次ぎのようなものが挙げられる。つまり、

1. 植物油、例えば、下表に示したような植物油 (下表には、例示した油の典型的な分析を全脂肪酸に対する%で示している)

例 C12.0 C14.0 C16.0 C18.0 C18.1 C18.2 C18.3 C20.0

大豆	0.1	0.2	10	4	25.0	52.0	7.4	0.3
紅花種	0	Tr	8	2.5	13.0	75.0	0.5	0.1
コーン	0	0.6	14	2.3	30.0	50.0	1.6	0.3
オリブ	0	Tr	12	2.3	72.0	11.0	0.7	0.4
綿実	0.4	0.8	23	2.4	21.0	49.0	1.4	0.2
アラキス	0.1	0.5	10.7	2.7	49.0	29.0	0.8	1.2
ひまわり種	0	0.1	5.8	6.3	33.0	52.0	0.3	0.6
ココナツツ	47.7	15.8	90	2.4	6.6	1.8	0	1.0
やし	0.2	1.1	41.5	4.3	43.3	8.4	0.3	0.3
菜種 (低エルカ酸)	0	Tr	4.5	1.2	54.0	23.0	10.0	0.8

使用することができるその他の植物油としては、マツヨイグサ、ブドウ種子、小麦胚芽、ゴマ、アボガド、アーモンドおよびアフリコット種などが挙げられる。

2. 動物性油：動物性油としては、魚肝油、サメ肝油およびミンク鯨油などが挙げられる。

使用できる更に別のトリグリセリドとしては、飽和C₆-C₁₂ 脂肪酸を含有するトリグリセリド、例えば、分別ココナツツ油のような分別植物油などが挙げ

られる。有用なカプリル酸および／もしくはカプリン酸トリグリセリド油の例として、ミグリオール 810 (Miglyol 810)、ミグリオール 812 (Miglyol 812)、ネオビー M5 (Neobee M5)、ネオビー

ー0 (Neobee 0)、カプテックス 300 (Captex 300)、カプテックス 355 (Captex 355)、カプテックス 800 (Captex 800) などが挙げられる。商標「Miglyol」油はハル(UK)社から、商標「Neobee」油はステアレン・ヨーロッパ社から、商標「Captex」油はカルル・スハムンズ社から入手することができる。

いずれの場合にも、どの油を選択するかどうかは、腺臓リパーゼによって生成される油分解性生成物と、特定の薬剤との相対的溶解性に依存している。大豆油はしばしば好ましい長鎖脂肪酸トリグリセリド油であり、Miglyol 812はしばしば好ましい中鎖脂肪酸トリグリセリド油である。長鎖と中鎖の脂肪酸油を混合することは最適な効果を生み出すことがある。

本発明の特長は、界面活性剤成分を適切に選択することによって達成される消化性油の生体内での油分解を抑制するよりはむしろ、その作用を促進することが可能であるばかりではなく、本発明の好ましい状態において達成される油分解の発生する割合を制御することもまたできることである。これに関連して、余りにも急激な油分解は時には薬剤を沈殿させる原因となる。なぜならば、油分解性生成物が薬剤が溶解してしまいう前に吸収されてしまうからである。したがって、油分解の割合を制御できれば、多くの場合明らかに有利である。油分解割合を制御することは、製剤中の界面活性剤と消化性油成分ならびにその相対比率を適切に選択することによって行うことができる。つまり、例えば、中鎖トリグリセリドは、それ単独または低濃度の長鎖脂肪酸トリグリセリドと一緒に油分解を受ける。混合物中の長鎖脂肪酸トリグリセリドの比率を大きくしていくと、油分解速度は遅くなる。また、長鎖脂肪酸トリグリセリドだけを使用した場合には、油分解速度は最も遅くなる。

前述したように、ある種の油分解性界面活性剤はまた、消化性油成分の1部もしくは全部に代わって使用することもできる。このことは、例えば、非常に速い

速度での油分解が要求される場合とか、または、薬剤をベヒクルに溶解して溶液(薬剤の油に対する溶解性は、部分グリセリドのような誘導賦形剤に溶解する場合より低い傾向がある)を作製することが望まれる場合には、好都合である。

本発明の好ましい疎水性薬剤キヤリヤーステムにおける消化性油、親水性界面活性剤および親油性界面活性剤の相対的割合は、一般には、特に決定的ではない。ただし、親油性界面活性剤の濃度が、親水性界面活性剤の油分解抑制性質を要求されるように排除することができる程度に十分な濃度でなければならない。

しかしながら、一般には、下記のような相対濃度(重量比で)が好ましい(なお、下表において、百分率は、消化性油、親水性界面活性剤および親油性界面活性剤の総量に対するものである)。

成分	消化性油	親水性界面活性剤	親油性界面活性剤
一般的に好ましい	10-90%	10-60%	5-60%
より好ましい	20-60%	25-50%	10-45%
最も好ましい	25-45%	30-45%	20-40%

上記割合は勿論、親油性界面活性剤が消化性油成分の1部もしくは全部の代わりとして使用される場合には調節をする必要がある。

本発明において特に有利なことは、本キヤリヤーステムが広範囲の疎水性薬剤(Log P>2)と共に使用することができることである。したがって、親水性界面活性剤が存在することによって惹起されるところの消化性油の油分解に対する抑制効果を軽減するかまたは除去することができる親油性界面活性剤を含有させることによって、もしくは、実質的に抑制効果を示さない親水性界面活性剤を適切に選択することによって、多くの疎水性薬剤を、高レベルの生体内有効率を

持つ経口製剤に容易に配合することができるとが判明した。いずれの特定の疎水性薬剤にとっても、消化性油と界面活性剤システムを適切に選択することと、最適の性質を得るために、それらの相対的比率を特定することは尚必要であるけれども、キヤリヤーシステムにとって主に要求されること、つまり、それが油分解生成物の源となり、かつ、それが生体内で展開することがシステムその他の成分によって抑制されてはならないという要求は依然として変わっていない。したがって、これまで問題になっていたよりは、本発明では、ずっと少ない労力と費用で、疎水性薬剤を満足のように完全に配合することが可能である。

本発明によって配合することができ疎水性薬剤としては、次ぎのような例を挙げる事ができる。

鎮痛薬ならびに抗炎症薬：アロキシプリン(aloxiprin)、オーラノフィン(auranofin)、アザプロパゾン(azapropazone)、ベノリレート(benorylate)、ジフルニサル(diflunisal)、エトドラック(etodolac)、フェンブフェン(fenbufen)、フェノプロフェンカルシム(fenoprofen calcium)、フルーロフェン(flurbiprofen)、イブプロフェン(ibuprofen)、

インドメサシン(indomethacin)、ケトプロフェン(ketoprofen)、メクロフェナミン酸(meclofenamic acid)、メフェナム酸(mefenamic acid)、ナプロキセン(nabumetone)、ナプロキエノキサゾン(naproxen)、オキシフェンブタゾン(oxyphenbutazone)、フェニルブタゾン(phenylbutazone)、ピロキシカム(piroxicam)、スリンダック(sulindac)。

駆虫薬：アルベンドazole、ジブエニウムハイドロクロゲン(bephenium hydroxynaphthoate)、カムベンドazole、シクロロフェン(dichlorophen)、イバーメクチン(ivermectin)、メベンドazole、オキサムニキン(oxamniquine)、オクサフェンazole、オキサントールエムボネート(oxantel embonate)、プラジクワンテル(praziquantel)、ピランテルエムボネート(pyrantel embonate)、チアベンダゾール(thiabendazole)。

抗不整脈剤：ミオダロン塩酸塩(amiodarone HCl)、ジソピラミド(disopyramid

e)、フシカイン二酢酸塩(flecainide acetate)、キノジンアルブエート(quinidine sulphate)。

抗菌剤：ペネタミシリン(benethamine penicillin)、シノキサシン(cinoxacin)、シフロキサシン研鑽塩(ciprofloxacin HCl)、クラリスロキサシン(clarithromycin)、クロファジミン(clofazimine)、クロキサシン(cloxacin)、デメクロサイクリン(demeclocycline)、ドキシサイクリン(doxycycline)、

エリスロマイシン(erythromycin)、エチオナミド(ethionamide)、イミペネム(ipenem)、ナリジキシン酸(nalidixic acid)、ニトロフラントイン(nitrofurantoin)、リフラシド(rifampicin)、スピラマイシン(spiramycin)、スルファメザン(sulphamerazine)、スルファセタミド(sulphacetamide)、スルファジ

ジン(sulphadiazine)、スルファアザゾール(sulphafurazole)、スルファメタキサル(sulphamethoxazole)、スルファピリジン(sulphapyridine)、チトラサイクリル(tetracycline)、トリメチン(trimethoprim)。

抗凝固剤：ジクマロール(dicoumarol)、ジピリダモール(dipyridamole)、ニコマロン(nicoumalone)、フェニインドール(phenindione)。

抗うつ薬：アモキサピン(amoxapine)、マプロチリン塩酸塩(maprotiline HCl)、ミラセリン塩酸塩(mianserin HCl)、ノルトリプチリン塩酸塩(nortriptylin HCl)、トラゾドン塩酸塩(trazodone HCl)、トリミプタミン塩酸塩(trimipramine maleate)。

抗糖尿病薬：アセトヘキサミド(acetohexamide)、クロロプロパミド(chlorpropamide)、グリベンクラミド(glibenclamide)、グリクラジド(gliclazide)、グリピズド(glipizide)、トラザミド(tolazamide)、トルブタミド(tolbutamide)。

抗てんかん剤：ベクラミド(teclemide)、カルバマゼピン(carbamazepine)、クロナゼパム(clonazepam)、エトイン(ethoin)、メトイン(methoin)、メスキシジン(methsuxinide)、メチルフェニルピトリン(methylphenobarbitone)、オキサカルバゼピン(oxcarbazepine)、パラメタジン(paramethadione)、フェンセミド(phenacemide)、フェノバルビトリン(phenobarbitone)、フェニトイン(phen

yoin)、フェンシキミド(phensuximide)、プリモドン(primidone)、スルチア

ム(sulthiame)、ヴァルプロン酸(valproic acid)。

抗真菌剤：アゾキチリシン(amphotericin)、フトコナゾールナイトレート(b

utoconazole nitrate)、クロトリマゾール(clotrimazole)、エコナゾールナイト

レート(econazole nitrate)、フルコナゾール(flucanazole)、フルシトシン(flu

cytosine)、グリセオフルビン(griseofulvin)、

イトラコナゾール(itraconazole)、クトコナゾール(ketoconazole)、ミコナゾ

ール(miconazole)、タタマイシン(natamycin)、ニスタチン(nystatin)、スルコナ

ゾールナイトレート(sulconazole nitrate)、テルビナゾール(terbinafin

e HCl)、テルコナゾール(terconazole)、チオコナゾール(tioconazole)、ウンデ

シレン酸(undecenoic acid)。

抗通風薬：アロプリノール(allopurinol)、プロベネシド(probenecid)、スル

フイネピラゾン(sulphinpyrazone)。

抗高血圧剤：アムロジピン(amlodipine)、ベニジピン(benidipine)、ダロジピ

ン(darodipine)、ジリタゼム塩酸塩(diltiazem HCl)、ジアゾキシド(diazoxide)

、フェロジピン(felodipine)、グアアベンズアセテート(guanabenz acetate)、

イスラジピン(isradipine)、ミノキシジル(minoxidil)、ニカルジピン塩酸塩(ni

cardipine HCl)、ニフェジピン(nifedipine)、ニモジピン(nimodipine)、フェノ

キシベンザミン塩酸塩(phenoxymethazine HCl)、プラゾシン塩酸塩(prazosin HC

l)、レセルピン(reserpine)、テラゾシン塩酸塩(terazosin HCl)。

抗マラリア薬：アモジアキン(amodiaquine)、クロロキン(chloroquine)、クロ

ルプロガニル塩酸塩(chlorproguanil HCl)、ハロファントリル塩酸塩(halofantr

ine HCl)、メフロキン塩酸塩(mefloquine HCl)、プロガニル塩酸塩(proguanil H

Cl)、ピリメタミン(pyrimethamine)、キノリン硫酸塩(quinine sulphate)。

抗偏頭痛薬：ジヒドロエルゴタミンメシルート(dihydroergotamine mesylate)

、エルゴタミンタートレート(ergotamine tartrate)、タチセルギンメシルート(

methysergide maleate)、ピゾチフェンメレート(pizotifen maleate)、スアト

リフタソサクシネート(sumatriptan succinate)。

抗ムスカリン薬：アトロピン(atropine)、ベンズヘキソール塩酸塩(benzhexol

HCl)、ピペリデン(biperiden)、エトプロパジン塩酸塩(ethopropazine HCl)、

ヒオスシヤミン(hyoscyamine)、メペンゾレートプロマイド(mepenzolate bromid

e)、オキシフェンシルシミン塩酸塩(oxyphenycyclimine HCl)、トロピカミド(tro

picaide)。

抗腫瘍薬および免疫抑制剤：アミノグアルチチミド(Aminoglutethimide)、アム

サクリン(amsacrine)、アザチオプリン(azathioprine)、アスルファン(busulpha

n)、クロラムブシル(chlorambucil)、シクロスポリン(cyclosporin)、タカリバ

ジン(Dacarbazine)、エストラムスチン(estramustine)、エトポシド(etoposide)

、ロムスチン(lomustine)、メルファラン(melphalan)、メルカプトプリン(merca

ptopurine)、メトトレキセート(methotrexate)、マイトマイシン(mitomycin)、

ミトチン(mitotane)、ミトザンロン(mitozantrone)、プロカルバジン塩酸

塩(procabazine HCl)、タモキシフェンシタレート(tamoxifen citrate)、テ

ストラクトン(Testolactone)。

抗原虫剤：ベンズニダゾール(benznidazole)、クリオキノール(clioquinol)、

テコキネート(decoquinat)、ジヨートロキシキノロン(dihydroxyquino

line)、ジロキサニドフロエート(dioxanide furate)、ジニトルミド(dinitolm

ide)、フルゾリド(furzolidone)、メトロニダゾール(metronidazole)、ニモラ

ゾール(nimorazole)、ニトロフラゾン(nitrofurazone)、オルニダゾール(ornida

zole)、チニダゾール(tinidazole)。

抗甲状腺薬：カルビマゾール(carbimazole)、プロピルチオウラシル(propylth

iouracil)。

不安寛解剤、鎮静剤、催眠薬および神経弛緩剤：アルプラゾラム (Al

prazolam)、アミロバルビトン(amylobarbitone)、バルビトン(barbitone)、ベン

タゼパム(bentazepam)、ブロマゼパム(bromazepam)、ブロムペリール(bromper

idol)、ブロチゾラム(brotizolam)、ブトバルビトン(butobarbitone)、カルプロ

マール(carbomal)、クロルジアゼポキシド(chlordiazepoxide)、クロルメチア

ゾール(chlormethiazole)、クロルプロマジン(chlorpromazine)、クロルサラム(chl

obazam、クロチアゼパム(clotizepam)、クロザピン(clozapine)、ジアゼパム(diazepam)、ドロペリドール(dropidol)、エチナマト(ethinamate)、フルチ

ミソ(amanisone)、フルニトラゼパム(flunitrazepam)、フルオフロキシ(

fluopromazine)、フルペンチキソールデカノエート(fluopenthixol decanoate)、

フルフエチジンデカノエート(fluphenazine decanoate)、フルラゼパム(fluraze

pam)、ハロペリドール(haloperidol)、ロラゼパム(lorazepam)、ロルメタゼパム

(lormetazepam)、メダゼパム(medazepam)、メプロバマト(meprobamate)、メタ

クロソ(methaqualone)、ミダゾラム(midazolam)、ニトラゼパム(nitrazepam)

、オキサゼパム(oxazepam)、ペンチバール(pentobarbitone)、ペルフェナジン

プロピオン(perphenazine pimozide)、プロクロルペラジン(prochlorperazine)

、スルピリド(sulpiride)、テマゼパム(temazepam)、チオリダジン

、トリアゾラム(triazolam)、ゾピクロン(zopiclone)。

β-ブロッカー：アセブトロール(acebutolol)、アルブロール(alprenolo

l)、アチノロール(atenolol)、ラベタロール(labetalol)、メトプロロール(meto

prolol)、ナドロール(nadolol)、オキシアルノロール(oxprenolol)、ペンプロ

ロール(pindolol)、プロプラノール(propranolol)。

強心変力剤：アムリノン(amrinone)、ジギトキシン(digitoxin)、ジゴ

キシ(digoxin)、エノキシモン(enoximone)、ラナトシド(lanatoside)、メテ

ノギキシン(medigoxin)。

副腎皮質ステロイド：ベタロメタソンの(βclomethasone)、ベタメタソンの(βetam

ethasone)、ブデソニド(budesonide)、コルチソンのアセテート(cortisone acetal

e)、デソキシメタソンの(desoxymethasone)、デキサメタソンの(dexamethasone)、フ

ルフロコルチソンのアセテート(fludrocortisone acatate)、フルニソリド(fluni

solide)、フルコルトロンの(fluocortolone)、フルチカソンのフロロステロイド(flutic

asone propionate)、ヒドロコルチソンの(hydrocortisone)、メチルプレドニソロ

ンの(methylprednisolone)、プレドニソロンの(prednisolone)、プレドニソンの(predn

isone)、トリアムシノロン(triamcinolone)。

利尿剤：アセタゾラミド(acetazolamide)、アミロリド(amiloride)、ベンプロ

フルアジド(bendrofluazide)、ブメタニド(bumetanide)、クロロチアジド(chlorothiazide)、クロルサリド(chlorthalidone)、エタクリン酸(Ethacrynic acid)、フリセミド(frusemide)、メトラゾール(metolazone)、スピロ(spiro)、リヌリド(Lysuride maleate)。

抗パーキンソン病薬：プロモクリンメシレート(bromocriptine mesylate)、

胃腸薬：ビスコチル(bisacodyl)、シメチジン(cimetidine)、シサアリド(cisapride)、ジフェノキシレート塩酸塩(diphenoxylate HCl)、ドムペリドン(domperidone)、プロモチジン(famotidine)、ロペラミド(loperamide)、メサラジン(mesalazine)、ニザチジン(nizatidine)、オメプラゾール(omeprazole)、オンダネソロン塩酸塩(Ondansetron HCl)、ラニチジン塩酸塩(ranitidine HCl)、スルファラジン(sulphasalazine)。

ヒスタミンH₁セブター拮抗剤：アクリザスチン(acrivastine)、アステミゾール(astemizole)、シネナリジン(cinnarizine)、サイクリジン(cyclizine)、シプロヘプタジン塩酸塩(cyproheptadine HCl)、ジメシドリンネート(dimenhydrinate)、フルナリジン塩酸塩(flunarizine HCl)、ロラタジン(loratadine)、メクロジン塩酸塩(meclozine HCl)、オキサトミド(oxatomide)、テルフェナジン(terfenadine)。

脂質調節剤：ベザフィレート(bezafibrate)、クロマフィレート(clofibrate)、フェノフィレート(fenofibrate)、ゲムフィブロzil、プロブコール(probucol)。

硝酸塩および抗狭心剤：硝酸アミル(aml nitrate)、グリセリルトリニート(glycerol trinitrate)、イソソルビドジニート(isosorbide dinitrate)、イソソルビドモノニート(isosorbide mononitrate)、ペンタエリスリトールトリニート(pentaerythritol tetranitrate)。

栄養剤：ベータカロチン、ビタミンA、ビタミンB₂、ビタミンD、ビタミンK。

オピオイド鎮痛剤：コデイン(codeine)、デキストロプロピオキシフェン(dextropropoxyphene)、ジアモルフィン(Diamorphine)、ジヒドロコデイン(dihydroc

odeine)、メプタジノール(meptazinol)、メサドメ(methadone)、モルフィネ(morphine)、ナルブフィン(nalbuphine)、ペンタゾシン(pentazocine)。
 性ホルモソ剤：クロミフェンサイトレート(clomiphene citrate)、ダナゾール(danazol)、エチニロエストラジオール(ethinyloestradiol)、メドロキシプロゲステロンアセテート(medroxyprogesterone acetate)、メストラール(mestranol)、メチルテストステロン(methyltestosterone)。
 1)、メチルテストステロン(methyltestosterone)。

ne)、ノレシステロン(norethisterone)、ノルゲステレル(norgestrel)、エストラジオール(oestradiol)、共役エストロゲン(conjugated oestrogens)、プロゲステロン(progesterone)、スタノゾール(stanozolol)、メチボエストロール(s tibioestrol)、テストステロン(testosterone)、チボロン(tibolone)。

興奮剤：アンフェタミン(amphetamine)、デキサメフェタミン(dexamphetamine)、デクスフェンラミン(dexfenfluramine)、フェンフルラミン(fenfluramin)、メジンボル(mazindol)。

疎水性薬剤の混合物は、勿論、治療的に有効であれば、使用することができる。

本発明の医薬組成物の特に有利な態様は、活性成分としてプロゲステロンを含むものである。

最終医薬配合物中の薬剤の濃度は、その薬剤から所望の治療効果が提供されるのに要求される程度である必要があるが、一般的には、最終組成物の重量に対して0.1%ないし50%の範囲であればよい。しかしながら、多くの場合、薬剤の本組成物は、公知の薬剤組成物よりもより高い体内有効率を有しているので、治療効果を損なうことなく、従来の製剤に比べて、薬剤濃度を減ずることができる。

原理に拘束されることを望まなくて、本発明者らは、油分解機構が疎水性薬剤の溶解性を増進していると考えていることを説明するために、以下の説明を行うことにする。

最初に、胃腸管中を通過している間に、消化性油(典型的にはトリグリセリド)を含有する薬剤配合物が受ける生化学的変化、特に物理化学的変化について考

察する必要がある。

胃の中では、油は物理的に胃酸によって乳化されて、水中油(o/w)乳

化物を生成する。疎水性薬剤は主に、この乳化物の拡散相(つまり、油相)中に、溶液かまたは部分懸濁液として存在している。

その水中油乳化物は、胃の中では余り消化されず、その結果疎水性薬剤は、油相の1部として小腸上部に入ることになる。それによって、胃が空になる。

一旦小腸に入ると、乳化された油は、膵臓から分泌される膵リパーゼとコリパリドと、脂肪酸、つまり、トリグリセリドの油分解の最終生成物から構成されていく。次いで、これらの液体状の結晶は更に、肝臓と胆嚢から分泌される胆汁酸塩によって拡散されて溶解されて、液胞と主に混合腸ミセルを生成する。これらの超微小体には液体状の炭化水素核が含まれていて、その核が疎水性薬剤の溶解にとって優れた環境を提供している。したがって、内生胆汁酸塩と脂肪消化の生成物の間で生成される混合ミセルは「シンク」として作用し、そのシンクの中に、

その主要溶剤(つまり、油)が消化されるに従って、疎水性薬剤が分配される。

対照的に、小腸に油分解を受ける食物性脂肪が存在しない場合には、疎水性薬剤、例えば錠剤は最初に、ミセル構造(この場合には、純粋な胆汁酸塩ミセル)

中に取り込まれる前に、水に溶解されなければならない。結晶疎水性薬剤が水に溶解することは、溶解した疎水性薬剤が脂肪小滴から混合腸ミセル中に流入することに比べて、極めて緩やかでかつ効果が非常に少ない方法である。効果が少ないのは、混合腸ミセルは、純粋な胆汁酸塩に比べて、疎水性薬剤を溶解する力が高い一層高いからである。このことは、抗高リポタンパク血症剤であるフェノフ

イグラー

トについての試験によって示されている。つまり、その試験で、この薬剤が、混合腸ミセルには、胆汁酸塩だけの場合に比べて、20倍以上もよく溶解することが判明した。

溶解された疎水性薬剤が詰まった混合腸ミセルは、攪拌されない水層を通過して吸収膜の表面に移行する。ミセルは、実際、非常に高い動的構造をしてきて、水と急激に平衡状態になる。つまり、ミセルは、一定して崩壊し、再形成し続けている。その上、その崩壊は、小腸細胞膜の表面近くのミクロ雰囲気中に典型的に見出される酸性pHによって促進される。したがって、水に溶解された疎水性薬剤モノマーは、混合腸ミセルと急速に平衡状態になるが、小腸細胞によって吸収されるところの、実際の種であると考えられる。

本発明に係る医薬組成物は、均質な生成物を制御して製造するには、均一であることが通常要求される。従来のオイルベースの配合物では、親水性溶媒を使用すると、均一性を達成することと種々の成分の間で相分離を行うことの助けになることが時にはある。この目的に有用な医薬的に許容できる溶媒の例としては、例えば、エタノール、トリアセチン、プロピレングリコールなどが挙げられる。使用する場合には、その溶媒の量は、薬剤キヤリヤーステムに対して0.1%ないし20%、好ましくは5%ないし15%である。

本発明の組成物に含有させることができるその他の任意成分としては、例えば、トコフェロール、トコフェロールアセテート、アスコルビルパルミテート、アスコルビン酸、アチルヒドロキシトルエン、アチルヒドロキシアニソール、プロピルガレートなどの抗酸化剤、クエン酸、酒石酸、フマル酸、酢酸、グリシン、アルギニン、リジン、リネン酸水素カリウムなどのpH調節剤、脱水素化植物性油、蜜ロウ、コロイダルシリ

コーンジオキシド、ゴム類、セルロース、珪酸類、ベントナイトなどの増量剤/懸濁剤、チェリー、レモン、アニス果実などの賦香剤、アスパルテム、サッカリン、シクラメートなどの矯味料などが挙げられる。

本発明における経口投与用の医薬組成物は、常温において固体、液体または半固体であってもよいが、好ましくは液体である。本発明に係る特に好ましい組成物は、液体状の経口単位適用量に分けた形式であって、より好ましいのは硬質カプセルもしくは軟質カプセル、例えば、ゼラチンカプセルに充填された形式である。オイルベース医薬製剤をカプセルに充填する技術は公知であり、ここで説明

する必要がないので省略する。

本発明に係る薬剤キヤリヤーステムおよび医薬製剤は、オイルベース薬剤キ

ヤリヤーステムに対する従来技術で製造することができる。本発明の好ましい

キヤリヤーステムを製造するための典型的な方法では、油成分を秤量して適当

なステンレススチール容器に入れ、次いで親油性界面活性剤を秤量して、容器に

添加する。2種の液体の混合は、ホモゲナイザーミキサーまたはその他の高剪断

装置によって行われる。材料が室温で固体状である場合には、十分な熱を加えて

、化学分解を惹起させることなく、流動性を確保する。次いで、親水性界面活性

剤を、ステンレススチール容器の中のその他の2種の成分に添加し、同じ装置を

用いて混合する。更に、必要ならば、親水性溶媒を混合しながら最後に添加する

。その後、疎水性薬剤を秤量し、上記液体に添加し、均一な溶液か懸濁液のいづ

れかが生成するまで混合を続ける。得られた配合物は、通常脱気され、硬質カプ

セルまたは軟質カプセルに充填する。ある場合には、充填された配合物は、加工

を助けるために、適当なジャケット付きの容器を用いて、加温して保存すること

もできる。

生体内での油分解効果が、疎水性薬剤の生体内有効率を増強すること

に実質的に寄与するために、単位適用量の形式、例えば、カプセルには、消化性

油を少なくとも25mg、好ましくは少なくとも100mg含有するのが好ましい。

GB-B-2228198の実施例2aに、硬質または軟質ゼラチンカプセルを経由して経

口投与するための下記の成分を含むサイクロアポリン含有製剤が記載されている

。つまり、

サイクロアポリン	50 mg
Miglyol 812	100 mg
Imwitor 742	100 mg
Cremophor RH40	100 mg

このサイクロアポリン組成物には、消化性油と、親水性界面活性剤と、その親

水性界面活性剤(CremophorRH40)と、この親水性界面活性剤の消化性油(Miglyol8

12)に対する油分解抑制効果を減少させるところの親油性界面活性剤(Imwitor742

）とが含まれている。しかしながら、そのImwitor742は、GB-B-2228198の著者に

とっては明らかに知られていなかったこれらの性質を付与するために用いられてはいない。それに、サイクロスポリンを含む医薬組成物を特許請求もしていない。

前述したように、本発明の目的のために、親油性界面活性剤の適合性を決定する生体外試験方法を開発した。その試験方法の詳細を以下に示す。

試験

親水性界面活性剤と親油性界面活性剤の適合性を決定するための生体外試験

コリパーゼの存在下での腓リパーゼは、乳化された油の油分解（加水分解もしくは脱エステル化とも言う）に対して触媒作用を及ぼして、脂

肪酸を生成する。脂肪酸生成の割合、つまり、油分解の割合の測定は、後述するように、pH装置で連続滴定によって行うことができる。

pH装置は、例えば、pHメーターと、オートビュレットと、自動滴定ユニットとから構成されている。これらの装置は、製品番号PHM82、ABU80、TTT80として、デンスーク国コペンハーゲン所在のRadiometer社から入手することができる。pHメーターは、pH装置での滴定に適した電極に取り付けられる（例えば、カロメルやガラス電極（同社のコード番号945-462と945-463）。加えて、RadiometerTTA80のような、高剪断スターラー（Radiometerスターラーコード847-714またはそれと同等のもの）を取り付けた滴定アセンブリユニットが必要である。pH装置は、製造会社の指示に従って設定し、操作した。そして、使用直前に $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で認定バッファー標準によって検定した。

反応は、 $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ に維持したガラス恒温容器で行う。この容器は、内径が約7.5cmで、高さが約7.0cmのものを使用する。実験の間、反応容器は滴定アセンブリユニットの下に置いて、pH電極とスターラーとの両方の先端が液レベルより下面に少なくとも1cmのところになるように設定する。また、実験の間、反応容器の内容は漏れたり、吹き出したりしないようにする必要がある。油分解試験を行うためには、次ぎのものが必要である。

塩化カルシウム、

塩化ナトリウム、

水酸化ナトリウムペレット、

トリス-アセレートバッファ- (例えば、イギリス国ボーセット所在の

シグマ社のトリズマアセレート (TRIZMA MALEATE) など)

標準水酸化ナトリウム溶液 (例えば、ボーセット、ゾール所在のBDH

社からの1.0M (N) 「アナラR (AnalAR)」 など)

パシケレフチン (USP仕様、酵素活性の源として)

ナトリウムタウロコレート (ナトリウム塩、約98%)

L- α -ホスファチルコリン (L- α -レシチン) 型X-E (乾燥卵

黄からの)。

油分解試験は、下記のようにして調製した、模擬腸液、pH6.50の中で行った

最初に、下記の材料1L容のフラスコに入れて秤量し、蒸留水で印のところま

で希釈して、トリス-アセレート50mM、 $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 5mM、 NaCl 115

0mMを含む約pH6.50のバッファ-1Lを調製する。

 $\text{CaCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

0.74 g

 NaCl

8.77 g

トリス-アセレート

11.86 g

 NaOH

1.59 g

約0.42gのナトリウムタウロコレート、前述したpH6.50のバッファ-100m

lに添加する。混合物をゆっくり攪拌して、胆汁酸塩を完全に溶解させる。得ら

れた溶液を約50℃に加温する (イギリス国ボーセット所在のStuart Scientific

社の磁気攪拌/ホットプレート、型番SM3を用いて)。次いで、これに約0.12

gの固体レシチンを連続的に攪拌しながら添加する。加熱と攪拌は、レシチンが

完全に溶解してしまいうまで、通常は30分間行う。

その後、上記模擬腸液100mlをpH装置の反応容器に注入する。必要ならば

、 $10 \mu\text{l}$ の消泡剤 (例えば、ダウコーニング社の「アンチフォームM」など) を

反応容器に添加してもよい。

pH装置の反応容器中の模擬腸液の温度は、油分解試験の間中、 $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ の一定に維持する。これは、例えば、適当な温度制御器（例えば、イギリス国イソグラント、オースベリ-所在のB. Braun Biomedical社のThermomix M.E. Thermoregulator）によって水浴から水を環流させて行うことができる。

pH装置の反応容器中の模擬腸液の温度が所定の温度に達したときに、基材を所定量添加する（詳細については後述する説明を参照のこと）。

pH装置の反応容器を滴定アセンブリの下の位置に移動させる。封止が完全になされているかどうか、また反応溶液が容器から漏れないかをチェックする。ヌターラーの電源を入れ、攪拌を開始する（注：ヌターラーのスイッチを入れた時間を0（ゼロ）時点に設定する）。

pHを5分毎に調べながら、攪拌を30分間続ける。pHは、5-15分後に一定のレベルになり、30分間の残り半分の間は変化しないようにする（例えば、 ± 0.02 単位以上にはならないように）。もしもpHがこの15分間の間に ± 0.02 単位以上変化する場合は、装置かまたは設定方法に誤りがあるので、その問題が修正されるまで実験は行うべきではない。

ただし、pHが前述したように安定すれば、実験を次ぎの手順で進める。

30分目に、pHを正確に6.50になるように滴定する（例えば、オートタイトレーターを用いて1.0M NaOHで）。使用した滴定液の量を記録し、オートタイトレーターへの滴定液量表示目盛を再度ゼロに戻す。

35分目に、パンクレアチン溶液1.0mlをpH装置の反応容器中の模擬腸液に添加する。なお、パンクレアチン溶液は使用20分前に調製すべきである（詳細については後述する記載を参照のこと）。最終点を6.50

に設定して、直ちに滴定システムを動かし、同時に、タイマーをゼロに設定し、滴定を開始する。

滴定速度を制御するpH装置（例えば、滴定レート、比例バンドなど）の設定は、pHが目的とする最終点（ $\text{PH} = 6.5$ ）から $\text{pH} 0.05$ 単位以上は絶対に逸脱しない

ように調整すべきである。60分の時点（つまり、ペンタレフィン溶液を添加し、滴定を開始して60分後）で、消費した滴定液の容量を調べる。この時点でのpHは、目的とする最終点(PH = 6.5)から±0.02の範囲内にあるべきである。

使用した基材の正確な重量と、滴定液の濃度は特に決定的ではない。しかしながら、使用した基材の消化性油成分は、重量として約1.0gであるべきである。その場合に、滴定液として1.0M NaOHを使用することが勧められる。反応容器に添加した各基材成分の正確な重量は記録しておくべきである。滴定液のモル濃度（例えば、1.0M NaOH）は、一次標準として追跡されるべきである。

親水性界面活性剤が消化性油の油分解を抑制しているかどうかを決めるためには、以下に述べる基材を用いて、油分解を前述した手順に従って行う。

(a) 消化性油成分だけ、

(b) 消化性油成分と、親水性界面活性剤とを、試験配合物に存在する

割合に配合し、これら2つの成分を反応媒体に添加する前に完全に混合する。

基材(b)によって60分後に消費された滴定液のモル濃度が、基材(a)に

よって消費された濃度の50%未満であれば、親水性界面活性剤は油分解を実質

的に抑制していることになる。更に、下記の基材を用いて油分解試験を行う。

(c) 消化性油成分と、親水性界面活性剤と、親油性界面活性剤の候補

とを、試験配合物に存在することができる割合で配合する。

消化性油成分の重量は、基材(a)ないし(c)の消化のために同一にすべき

である。

基材(c)によって60分後に消費された滴定液のモル濃度が、基材(a)に

よって消費された濃度の50%を超えていれば、親油性界面活性剤成分は、親水

性界面活性剤の存在に由来する消化性油の油分解に対する抑制効果を少なくとも

実質的に克服していることになる。

ペンタレフィン溶液の調製

油分解試験に使用するためのペンタレフィン抽出物は、乾燥粉末1mgに対して

約8トリブチル単位(TBU)の活性を持っているべきである。(トリブチル単

位ならびにその決定方法は、例えば、パットソンの著書「Food Microstructure

J、第4巻、1985、p 29-41に記載されている。)

しかしながら、ペンクレアチン(イギリス国グループ所在のシグマ社からのUS

P仕様、cat No P-1500)は、乾燥粉末1mgに対して8トリプチン単位(TBU)

のリパーゼ活性を持っている典型的なものである。

リパーゼ溶液は、ペンクレアチンの乾燥粉末(例えば、500mg)を蒸留水(例

えば、2ml)と混合して(例えば、インキュベーター、ローボロー所在のFisons Scie

ntific Instruments社のWhirlimixerを用いて)、溶液(例えば、250 mg/ml)を調

製することができる。これらの溶液には、不溶物が含まれていて、小さいガラス

バイアル(例えば、5ml容)中で調製し、使用前20分間 $37.5 \pm 0.5^\circ\text{C}$ で保存して

おくべきである。この20分間の培養時間が経過すると、その溶液を、例えば、前

記と同様に、Whirlimixerで簡単に混合し、その1.0mlを取り出して(例えば、使

い捨てポリプロピレン製の先端を付けたギルソピペットを用いて)、反応溶液

に

添加する。

本発明を下記の実施例によって更に説明する。なお、実施例における全ての「

部」は、特記なき限り重量単位である。

実施例1

親油性界面活性剤の不存在下での親水性界面活性剤の分別コナツ油(FC0)の

油分解に対する効果

同一重量(約1g)のFC0をそれだけで消化させるか、異なるレベルの親水性界

面活性剤「クレモフォア(Cremophor RH40)」の存在下で消化した。実験は、上述

した生体外試験方法に従って行った。この実験結果は表1に示している。その結

果から、(a) Cremophor RH40がFC0の油分解を強力に抑制すること、(b)で

の抑制はFC0対Cremophor RH40比が減少するに従って増加することが判明した。

表 1

FCO : Cremophor RH40比	(w/w)	4 : 1	2.5 : 1	2 : 1	9.5%
FCO 単独に対しての60分後の油分解		80%	20%		

親油性界面活性剤（クリル(Cri11 1: ソルビタンモノオレート)）の添加によるクレモフォア(Cremophor)によって惹起されたFCO油分解抑制の反転

表 1 に示すように、FCOの油分解は、0.4部のCremophor RH40を1部(w/w)の油に添加した場合に、強く抑制された（つまり、60分後に80%抑制された）。しかしながら、この配合物に親油性界面活性剤であるクリル(Cri11 1)を添加すると、親水性界面活性剤の抑制効果は劇的に減少した。例えば、1.5部のクリル(Cri11 1)を0.4部のCremophor RH40と1.0部のFCOに添加した場合（この場合は全てw/w）、60分後の油分解抑制のレベルが80%から20%以下に減少した。

実施例 2

親油性界面活性剤（クリル(Cri11 4 : ソルビタンモノオレート)）の存在下でのFCO油分解率に対する異なる親水性界面活性剤/親油性界面活性剤混合物の効果

果

同一重量（約0.5g）のFCOをそれだけで消化させるか、またはCri11 4と親水性界面活性剤の存在下で消化させることにより、例えば、Myrl 45、Cri11 4、Brij 96、Cremophor ELまたはCremophor RH40についての油分解能力を調べた。これらの成分の割合はそれぞれ0.25 : 0.375であった。実験は、上述した生体外試験方法に従って行った。この実験結果は図 1 に図示している。その結果から、Cri11 4は、親水性界面活性剤であるCri11 4、Brij 96またはCremo

phor RH40のFC0油分解率に対する抑制効果を少なくとも実質的には克服すること
ができなかった。つまり、これらの配合物では、油単独の場合に比べて、FC0の5
0%未満しか60分後には消化できなかった。

他の親油性界面活性剤についてもまた、同じ配合物システムにおいて

Cremophor

RH40のFC0油分解率に対する抑制効果を克服する能力があるかどうか評価した。
この実験の結果は図2に図示している。この結果から、中鎖部分グリセリドであ
るImwitor 988が油分解の非常に強い再活性剤であることが判明した。Imwitor 9
88を含む配合物がFC0単独の場合より一層強い油分解を示す理由はImwitor 988自
体が部分消化を受けるからと思われる。この配合物においてオレイン酸は、その
程度は少ないけれども、Cremophor RH40のFC0油分解速度に対する抑制効果を克
服する能力がある。しかしながら、試験したその他の親油性界面活性剤(つまり
、Malsine、Lauroglycol、Labrafil 2125 CS)は、この配合物システムでは、油
分解を回復する十分な能力を持っていなかった。

実施例3

FC0油分解率に対する異なる親水性界面活性剤の抑制効果を克服するためのImwitor 988の使用

0.25部のFC0、0.375部の親油性界面活性剤、0.375部(いずれもw/w)の親
水性界面活性剤を含む配合物システムにおいて、親油性界面活性剤としてImwitor 988を使用すると上述した生体外での実験では、油の油分解率に対する親水性
界面活性剤の抑制効果が完全に排除された。その上、Imwitor 988の存在によっ
て生じたこの再活性化は、最初は阻止作用を呈した親水性界面活性剤とは実質的
には独立したものである。このことを図3に図示する。ここでの結果は、同一の
配合物システムにおいて親油性界面活性剤としてC1114が使用されているだけ
なのに、図1で示した結果とは著しい対照を示している。

実施例4

胆汁酸塩と親油性界面活性剤との混合ミセルによる種々の疎水性薬剤の

水溶性性の増強

上述した如く、疎水性薬剤の水溶性性は、胆汁酸塩とトリグリセリド油消化による油分解生成物によって生成された混合ミセル中に導入することによって増強することができる。その水溶性性の改善は次ぎの一連の実験で示される。

方法

腸の雰囲気模擬するために、下記の成分を使用して水性媒体を調製した。

5 mM Ca^{2+} $\text{Cl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$

150 mM NaClと含有する

100 mlのpH 6.5のトリス-マレエートバッファー溶液

この媒体を、上記生体外試験方法において記載したようにして調製した。この模擬腸液に、一連の異なる成分を添加して、種々の疎水性薬剤の水溶性性が強くなるかどうかを評価した。添加した成分は下記の通りである。

実験 (i) 成分添加なし (対照実験)

実験 (i i) 15 mM粗ウシ胆嚢胆汁酸

実験 (i i i) 15 mM粗ウシ胆嚢胆汁酸 + 中鎖油分解生成物500 mg (カプリン

酸137 mg、グリセリルモノカプリレート98 mg、カプリル酸151 mgおよびグリセリ

ルモノカプリレート114 mg)

実験 (i v) 15 mM粗ウシ胆嚢胆汁酸 + 長鎖油分解生成物500 mg (オレイン酸3

07 mgおよびグリセリルモノオレエート193 mg)

前述した実験の特定の成分を模擬腸液に添加し、pH装置に取り付けたスターラーで十分に攪拌した。

次いで、粉末状の薬剤を100 mg反応媒体に添加し、pHを6.5に調整し、

そして2.5時間攪拌した。この時点で試料を容器から取り出して、0.2ミクロンのフィルターでろ過した後、模擬腸液の溶液中の薬剤量をHPLC法で測定した。

この方法で調べた薬剤は次の通りである。カルバマゼピン (Carbamazepine)

、グリセオフルビン (griseofulvin)、フェノフィレート (fenofibrate) お

よびプロブコール (probucoI)。

結果

異なる実験で水性相中への薬剤の溶解性を示す結果を得た。調べた薬剤全てにおいて、バツファ-単独の場合よりも、混合胆汁酸塩ミセルの場合がより高い溶解性が得られた。また、胆汁酸塩溶液単独の場合よりも、混合胆汁酸塩ミセルの場合がより高い溶解性が得られた。その結果を、pH6.50のバツファ-システム（実験（i））に対する溶解性として、下記に示す。

実験	溶解性（バツファ-に対する）			
	Carbamazepine	Griseofulvin	Fenofibrate	Probucol
i	1	1	1	1*
ii	1.1	4.6	38.5	>71.0
iii	2.6	7.4	188.5	>320.0
iv	2.7	6.6	930.0	>77.0

*薬剤のバツファ-溶解性はバツセイの検出限界以下である。

フロアコ-ルの相対溶解性は検出限界値に基づいている。

このデータで、胆汁酸塩と油分解生成物との混合ミセルが疎水性薬剤の水性溶解度を実質的に増加することができることが分かる。

実施例4

フロアスチロ-ルの水性溶解性の増強

フロアスチロ-ルの溶解性を次ぎのようにして定めた。

以下5つの水性媒体をpH装置の反応容器中で37℃でそれぞれ調製した。各溶液のpHは1.0モルの水酸化ナトリウム溶液を適当量添加して正確に6.5に調整し

た。

pH 6.50 トリス-アセエートバッファ-溶液 (5 mM塩化カルシ

ウムと150 mM 塩化ナトリウムを含有する)

pH 6.50 トリス-アセエートバッファ-溶液 + 15 mM ウシ胆汁酸

pH 6.50 トリス-アセエートバッファ-溶液 + 15 mM ウシ胆汁酸

+ 0.5%親水性界面活性剤 (Cremophor RH40)

pH 6.50 トリス-アセエートバッファ-溶液 + 15 mM ウシ胆汁酸

+ 中鎖油分解生成物、つまり、53重量%のカプリル酸-モノカプリレート (2

: 1モル比) および47重量%のカプリン酸-モノカプリレート (2: 1モル比)

pH 6.50 トリス-アセエートバッファ-溶液 + 15 mM ウシ胆汁酸

+ 0.5%長鎖油分解生成物、つまり、オレイン酸-モノオレエート (2: 1モル

比)

下記の工程を3回実施した。上記水性媒体それぞれ15 mlを21 mlのガラスバ

イアルに入れた約20 mg (過剰量) のプロゲステロンに添加した。各バイアルを

激しく攪拌し、次いで37℃の超音波浴中に120分間放置した。60分目と120分目に

、各溶液3 mlを取り出して、下記の標準手法に従って、HPLCでプロゲステロンの

溶解性を調べた。

各試料は、ホウットマン製PVDFシリジアルター(13 mm 0.2 μm)でろ過し

た。最初のろ液1.5 mlは捨て、残りのろ液0.8 mlを、アセトニトリル (可動相

) 0.8 mlを琥珀色のガラスバイアル中で合体させた。ついで、バイアルを密封し

て、手で攪拌した後分析した。

上記媒体中へのプロゲステロンの溶解度は次の通りであった。

媒体 (pH 6.5)	60分後のプロゲス ($\mu\text{g/mL}$)	120分後のプロゲス ($\mu\text{g/mL}$)
パップア-単独	10.10 \pm 0.25	9.47 \pm 1.16
パップア- +15mM 胆汁酸	46.63 \pm 0.47	45.54 \pm 1.08
パップア- +15mM ウシ胆汁 酸+0.5% MCLP	136.23 \pm 11.02	142.02 \pm 6.31
パップア- +15mM ウシ胆汁 酸+0.5% LCLP	152.59 \pm 6.17	-

このデータでは、パップア-単独の場合に比べて、胆汁酸塩へのプロゲスプロ
ソの溶解度は約4倍半程度増加したことが分かった。中鎖または長鎖油分解生成
物のいずれかが0.5%存在した場合には、その溶解度は更に3倍も増加した。

実施例5

下記の組成物からプロゲスプロソ含有カプセルを作製した。

成分	mg/カプセル	%w/w
分別ココツツ油	190	17.19
Imwitor 988	285	25.79
Cremophor RH40	285	25.79
Maisina 35-1	95	8.60
エタノール	200	18.10
プロゲステロン	50	4.52
合計	1105	100

Cremophor RH40、Maisina 35-1、FC0およびImwitor 988を容器に秤量し、シルバートン(Silverton)ミキサーで完全に混合した。エタノールをプロゲステロンに添加してスラリーにし、これを油混合物に添加した。次いで、これを超音波とシルバートン(Silverton)ミキサーで混合した。得られたミックスの重量減はすべてエタノールの減少によるものであったので、この減少分を補うためにエタノールを添加した。このミックスを、ソフトゼラチンカプセルに詰める前に、アツ

せした。

次ぎに、得られたプロゲステロン含有カプセルを、市販プロゲステロン含有カプセル2種、つまり、ソフトカプセル配合物と座薬配合物に対するオープンソングラム3方向交錯薬物動態試験にて比較した。この試験は、12人の健康な閉経女性プロゲステロンに対して、それぞれプロゲステロン200mgの同一服用量を投与して

行った。48時間に亙って血漿プロゲステロンを測定した。その結果、プロゲステロン組成物を含有するカプセル投与約2時間後に、1当たり250 nmol以上の最高血漿レベルに達したことが分かった。一方、市販プロゲステロン含有カプセルでも投与後約2時間でその最高血漿レベルに達したが、そのレベルは僅かに3分の1であった。座薬配合物では、約10時間後により緩やかでかつ低いピークを示した。

実施例6

下記は、ハードまたはソフトゼラチンカプセルに注入するための配合物のいくつかの例を示したものである。

配合物 A (溶液配合物)

ポリソルベート (Polysorbate 80) 275 mg

プリオレン (Priolene) 275 mg

大豆油 185 mg

トリアセチン (Triacetin) 185 mg

フェノフィブラート (Fenofibrate) 80 mg

配合物 B (溶液配合物)

Cremophor RH40 300 mg

分別ココナツ油 240 mg

Maisine 200 mg

Imwitor 988 110 mg

エタノール 100 mg

プロゲステロン 50 mg

配合物 C (懸濁液配合物)

Cremophor RH40 225 mg

分別ココナツ油 315 mg

Crill 1 360 mg

グリセオアルビン 100 mg

配合物 D (懸濁液配合物)

ポリソルベート 80

大豆油

アリオレン

フロアコール

配合物 E (懸濁液配合物)

Labrasol

分別ココナツ油

フェニトイン

50 mg

120 mg

320 mg

100 mg

280 mg

340 mg

280 mg

下記は、ハードまたはソフトゼラチンカプセルに注入するための配合物の更にいくつかのフロゲスチロン含有カプセルの例を示したものである。

配合物 1

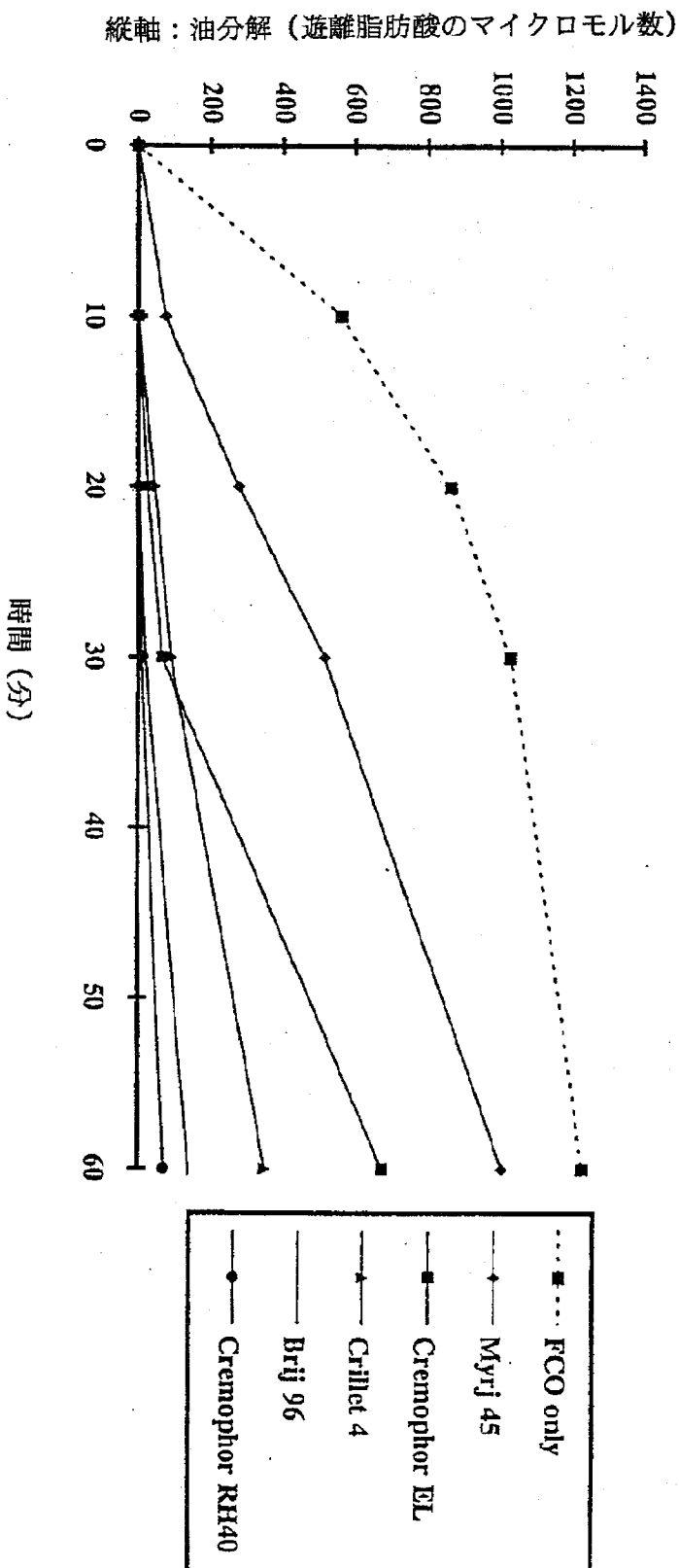
成分	濃度 (%w/w)
フロゲスチロン	4
分別ココナツ油	16
Cremophor RH40	28
Lauroglycol	37
エタノール	15

配合物 2

成分	濃度 (%w/w)
フロゲステロン	4
大豆油	16
Tween 80	20
Imwitor 988	45
エタノール	15

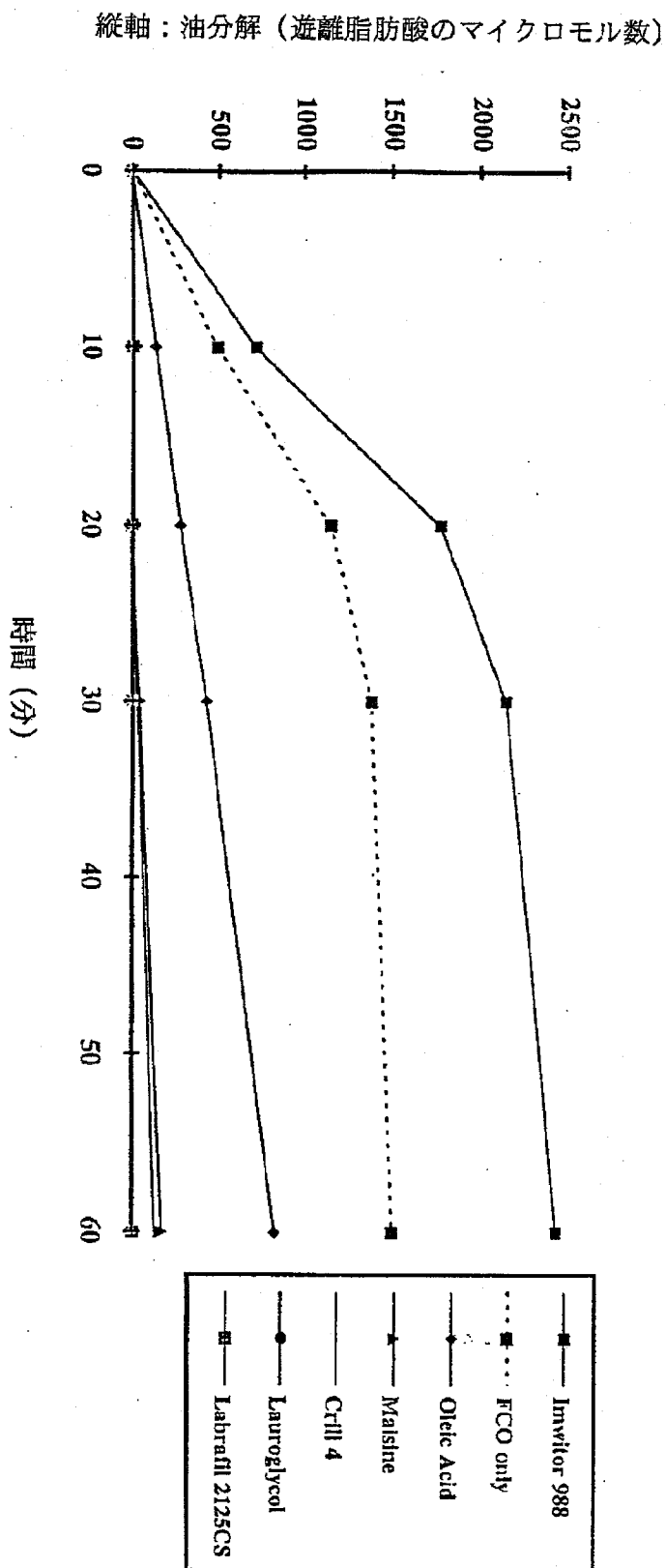
第1図

異なる親水性界面活性剤の存在下でのFCO油分解率に対するCRILL 4の効果
(FCO1部、CRILL 4 1.5部、親水性界面活性剤1.5部)



第2図

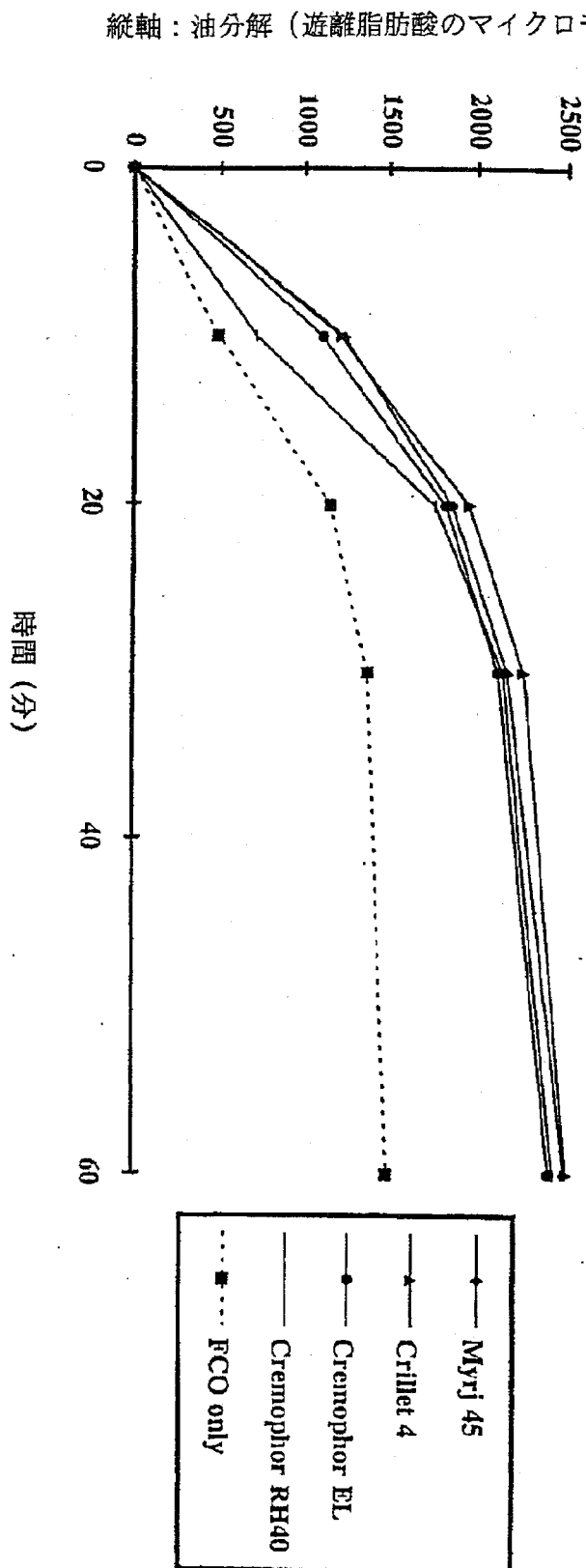
CREMOPHOR RH40の存在下でのFCO油分解率に対する異なる親油性界面活性剤の効果
(FCO1部、親油性界面活性剤1.5部、CREMOPHOR RH401.5部)



【図2】

第3図

FCO油分解率に対する異なる親水性界面活性剤の抑制効果を克服するために
親油性界面活性剤IMWITOR 988の使用（FCO部、IMWITOR 988 1.5部、
親水性界面活性剤1.5部）



【手続補正書】特許法第184条の8

【提出日】1996年4月3日

【補正内容】

12. (a) 疎水性薬剤と、

(b) 前記請求項のいずれかの薬剤キヤリヤーステムと

からなる医薬組成物。

13. 前記疎水性薬剤がシクロスボリンでない請求の範囲12の医薬組成物。

14. 前記組成物が、0.1重量%ないし50重量%の前記薬剤と、それに対応する50重量%ないし99.9重量%の前記キヤリヤーステムとからなる請求の範囲12

または13の医薬組成物。

15. 前記疎水性薬剤がプロゲストロンである請求の範囲12ないし14のい

れか一項の医薬組成物。

16. 前記組成物が液状経口投与量単位の形状である請求の範囲12ないし15

のいずれか一項の医薬組成物。

17. 請求の範囲16に記載の医薬組成物が充填されている硬質もしくは軟質カ

プセル。

18. 消化性油の生体内での油分解を実質的に抑制する親水性界面活性剤を含有

する消化性油に拡散もしくは溶解させた疎水性薬剤と、前記疎水性薬剤の生体内

有効率を改善するために使用するための、前記親水性界面活性剤の抑制効果を少

なくとも実質的に減少させることができる親油性界面活性剤とからなる医薬組成

物。

19. 消化性油の生体内での油分解を実質的に抑制する親水性界面活性剤を含有

する消化性油に拡散もしくは溶解させた疎水性薬剤と、前記疎水性薬剤の生体内

有効率を改善するために使用するための、前記親水性界面活性剤の抑制効果を少

なくとも実質的に減少させることができる親油性界面活性剤とからなる医薬組成

物を、前記疎水性薬剤の生体内有効率を改善するための医薬品の製造に使用する

方法。

20. 消化性油と親水性界面活性剤とからなる薬剤キヤリヤーステムにおいて

、前記消化性油の生体内での油分解に対する親水性界面活性剤の抑制効果を実質的に減少させるために使用する親油性界面活性剤。

21. 消化性油と親水性界面活性剤とからなる薬剤キヤリヤシステムにおける前記消化性油の生体内での油分解に対する前記親水性界面活性剤の抑制効果を実質的に減少させるために、前記消化性油と前記親水性界面活性剤とからなる薬剤キヤリヤシステムの製造のために親油性界面活性剤を使用する方法。

22. 請求の範囲18ないし21のいずれか一項に記載の医薬組成物もしくは使用方法であって、前記親油性界面活性剤が請求の範囲3または4に記載したものである医薬組成物もしくは使用方法。

【國際調查報告】

特委平 10-503750

(53)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Int. Application No. PCT/GB 95/00561		A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 A61K9/48 A61K47/44 A61K47/14 A61K47/12 A61K47/10		According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K					
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched					
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)					
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT					
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.			
X	GB-A-2 228 198 (SANDOZ LTD) 22 August 1990 cited in the application see page 11, paragraph 4 see page 29 - page 30; example 2	1-7, 12, 13, 15, 16			
X	WO-A-91 02520 (CORTECS LTD) 7 March 1991 see page 18 - page 19; examples 3, 4 -/-	1-3, 5-9, 11-13, 15, 16			
Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/>					
Patent family members are listed in annex. <input checked="" type="checkbox"/>					
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "T" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another claim or other special reason (as specified) "O" document relating to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family					
Date of the actual completion of the international search 13 June 1995			Date of mailing of the international search report 21.06.95		
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Palisade 2 NL - 2280 HT Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 cpo nl. Fax (+31-70) 340-3016			Authorized Officer Boulois, D		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. and Application No

PCT/GB 95/00561

DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Information on document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR-A-2 372 635 (R.P. SCHERER LTD) 30 June 1978 see page 3, line 8 - page 4, line 15 see page 5, line 25 - line 27 see page 5, line 34 - line 36 see page 6, line 7 - line 9 see page 6, line 27 - line 31 see page 9; example 12 EP-A-0 107 085 (WARNER LAMBERT COMPANY) 2 May 1984	1-3, 7, 12, 13, 15, 16
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 8440 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B04, AN 84-246919 & JP-A-59 148 718 (FUJISAWA PHARM KK), 10 February 1983 see abstract	1-6, 11, 16
X	WO-A-92 06680 (CORTECS LTD) 30 April 1992 see page 21 - page 23; example 1	1-6, 11-13, 15-17
X	WO-A-91 14429 (CHIESI FARMACEUTICI SPA) 3 October 1991 see page 4 - page 6; examples 1, 4	1-4, 12, 13, 15, 16
X	US-A-3 932 634 (KARDYS J.A.) 13 January 1976 see column 5; example 4 see column 6 - column 7; example 8 see column 8; example 10	1-3, 7-10, 12, 13, 15, 16
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 90, no. 10, 5 March 1979 Columbus, Ohio, US; abstract no. 76504, BOBBE D. ET AL 'Effects of some excipients and adjuvants on the dissolution rate of amphotericin present in soft capsules' see abstract & BOBBE D. ET AL 'EXPO. - CONGR. INT. TECHNOL. PHARM., 1977, MASSOC. PHARM. GALENIQUE IND., CHATELAIN MALABRY, FR.	17, 18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Inter. and Application No. PCT/GB 95/00561	
C/(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 16, 20 April 1987 Columbus, Ohio, US; abstract no. 125904, KIMURA K. ET AL. 'menatetrenone soft capsules' see abstract & PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. II no. 136 (C-419), 30 April 1987 & JP,A,61 275214 (KIMURA K. ET AL) 5 December 1986, see abstract
X	FR-A-2 643 263 (GLAXO CANADA INC) 24 August 1990 see page 2, line 21 - line 34 see page 3, line 27 - page 4, line 34 see page 6, line 5 - line 15 see page 8; example 2
A	1-3, 7, 10-13, 15, 16 1-3, 7, 10-13, 15, 16 1-19
Relevant to claim No.	Relevant to claim No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int. Application No
PCT/G8 95/00561

Publication date	Patent family member(s)	Publication date	Patent document cited in search report
------------------	-------------------------	------------------	--

GB-A-2228198 22-08-90 BE-A- 1005236 08-06-93 CH-A- 680650 15-10-92 DE-A- 4005190 23-08-90 FR-A, B 2643262 24-08-90 IT-B- 1240765 17-12-93 JP-A- 2256623 16-10-90 JP-B- 6011703 16-02-94

WO-A-9102520 07-03-91 AT-T- 113471 15-11-94 AU-B- 633959 11-02-93 AU-A- 6161990 03-04-91 DE-D- 69013923 08-12-94 DE-T- 69013923 16-03-95 EP-A- 0487575 03-06-92 ES-T- 2062543 16-12-94 JP-T- 4507418 24-12-92

FR-A-2372635 30-06-78 AU-A- 3111677 07-06-79 DE-A- 2753526 08-06-78 JP-A- 53072814 28-06-78

EP-A-0107085 02-05-84 DE-A- 3237814 12-04-84 AU-A- 1992883 19-04-84 CA-A- 1213830 11-11-86 JP-A- 59089618 23-05-84 US-A- 4695450 22-09-87

WO-A-9206680 30-04-92 AU-B- 656924 23-02-95 AU-A- 8731591 20-05-92 BG-A- 97644 25-04-94 CZ-A- 9300641 19-01-94 EP-A- 0553178 04-08-93 HU-A- 64215 28-12-93 JP-T- 6502143 10-03-94 US-A- 5391377 21-02-95

WO-A-9114429 03-10-91 IT-B- 1241079 29-12-93 AT-T- 110269 15-09-94 AU-B- 649437 26-05-94 AU-A- 7541491 21-10-91

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Pub. No. and Application No. PCT/GB 95/00561	Patent family member(s)	Publication date	Patent document cited in search report
---	-------------------------	------------------	--

WO-A-9114429	DE-D-69103624	29-09-94	DE-T-69103624	22-12-94	EP-A-0521057	07-01-93	ES-T-2059130	01-11-94																						
US-A-3932634	NONE	13-01-76	FR-A-2643263	24-08-90	AU-B-629303	01-10-92	AU-A-5007390	30-08-90	CH-A-680567	30-09-92	DE-A-4005650	06-09-90	GB-A,B-2229094	19-09-90	IL-A-93490	31-07-94	IT-B-1240768	17-12-93	JP-A-3200728	02-09-91	KR-B-9406271	14-07-94	LU-A-87681	08-10-91	NL-A-9000428	17-09-90	SE-A-9000625	24-08-90	US-A-5028432	02-07-91

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M, C, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(KE, MW, SD, SZ, UG), AM, AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, C, H, CN, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GE, HU, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LK, LR, LT, LU, LV, MD, MG, MN, M, W, MX, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, TJ, TT, UA, UG, US, UZ, VN

(72)発明者 エンゾ・トロン・ジョナサン・ケネス
イギリス国、バーミンガム、ダブリュ
13 17-エルツクス、ニューバリー、ス
フロンツァリス 20